

KUZ-0021

BD

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特許公報 (B2)

(11) 特許番号

第2816765号

(45) 発行日 平成10年(1998)10月27日

(24) 登録日 平成10年(1998)8月21日

(51) Int.Cl.<sup>5</sup>

A 61 K 31/19

9/70

341

31/215

47/32

識別記号

A B E

3 0 4

3 4 1

F I

A 61 K 31/19

9/70

3 0 4

3 4 1

31/215

47/32

B

請求項の数 3 (全 9 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願平5-505093

(86) (22) 出願日

平成4年(1992)8月10日

(86) 国際出願番号

PCT/JP92/01022

(87) 国際公開番号

WO93/04677

(87) 国際公開日

平成5年(1993)3月18日

審査請求日

平成8年(1996)3月1日

(31) 優先権主張番号

特願平3-246665

(32) 優先日

平3(1991)8月30日

(33) 優先権主張国

日本 (JP)

(73) 特許権者

久光製薬株式会社

佐賀県鳥栖市田代大官町408番地

(72) 発明者

中川 晃

佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 久光

製薬株式会社内

(72) 発明者

平野 宗彦

佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 久光

製薬株式会社内

(72) 発明者

立石 哲郎

佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 久光

製薬株式会社内

(74) 代理人

弁理士 伊東 春雄 (外1名)

審査官 森井 隆信

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 消炎鎮痛貼付剤

1

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】 基剤成分としての下記の成分:

(a) ケトプロフェン、フルルビプロフェン、ロキソプロフェン、ケトロラク、およびそのエステル誘導体または塩より選ばれる少なくとも一種である非ステロイド消炎鎮痛薬0.5~10.0重量%、

(b) ロジンエステル誘導体5.0~70.0重量%および1-メントール0.5~15.0重量%を併用してなる溶解剤、

(c) ベースポリマーとしてスチレン-イソブレン-1-チレンブロック共重合体5.0~40.0重量%、並びに

(d) 軟化剤10.0~75.0重量%

を含有し、かつ前記非ステロイド消炎鎮痛薬、ロジンエステル誘導体および1-メントールの配合重量比が1.0:3.0~11.0:1.0~4.0であり、

(e) ポリエステル布よりなる支持体、

2

を用い、かつ縦および横方向の50%伸長時の応力の平均値が0.3kg/cm以下であることを特徴とする消炎鎮痛貼付剤。

【請求項2】 前記(a)の非ステロイド消炎鎮痛薬の配合量が100~430μg/cm<sup>2</sup>である請求項1記載の消炎鎮痛貼付剤。

【請求項3】 前記(e)のポリエステル布が、ポリエチレンテレフタレートまたはポリブチレンテレフタレートよりなる請求項1または2記載の消炎鎮痛貼付剤。

10 【発明の詳細な説明】

【技術分野】

本発明は、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、ロキソプロフェン、ケトロラク、およびそのエステル誘導体または塩より選ばれる少なくとも一種である非ステロイド消炎鎮痛薬と、溶解剤としてロジンエステル誘導体

および1-メントールを含有し、支持体にポリエステル布を用いた新規な治療用貼付剤に関する。

[背景技術]

非ステロイド消炎鎮痛薬の油性の粘着剤に含有させた、いわゆるテープ剤で治療に供しようとする試みが広くなされており、例えば特開昭59-227819号公報では非ステロイド消炎鎮痛薬を不織布とフィルムの複合支持体上のアクリル系感圧粘着剤に含有させ、投与しようとする試みが開示されている。特開昭60-139615号公報ではケトプロフェンをポリイソブチレン/パラフィン/ロジン変性グリセリンエステルよりなる粘着剤に含有させ、経皮吸収させる試みが開示されている。特開昭63-227524号公報では、フルルビプロフェンを油性基剤により投与しようとする試みが開示されている。特開昭64-40420号公報では、カルボキシル基を有する非ステロイド消炎鎮痛薬を、油性基剤により投与しようとする試みが開示されている。

しかし、いずれの場合においても薬物の放出性、経皮吸収性がまだ十分でなく、さらに優れた製剤の出現が望まれている。

本発明の目的は、下記に示す点を大幅に改善した消炎鎮痛貼付剤を提供することを目的とする。

- ① 経皮吸収性の向上（基剤中の非ステロイド消炎鎮痛薬の溶解性、および放出性の向上）
- ② 薬物放出性の向上（非ステロイド消炎鎮痛薬の吸着がない支持体の選定）
- ③ 繰り返し貼付における皮膚かぶれ等の副作用の低減（安全な基剤の使用およびその配合比の確立による接着ではなく、粘着性の追求）
- ④ 治療の場においての簡便な使用性（屈曲部等への付着性を可能にした伸縮性の付与）

[発明の開示]

本発明者らは、非ステロイド消炎鎮痛薬のなかでカルボン酸類に属するケトプロフェン、フルルビプロフェン、ロキソプロフェン、ケトロラク、およびそのエステル誘導体または塩について上記目的を達成するべく鋭意検討を行った結果、下記の成分（a）～（e）が必須成分であることを特徴とする本発明の消炎鎮痛貼付剤を完成了。すなわち、本発明は、

- (a) ケトプロフェン、フルルビプロフェン、ロキソプロフェン、ケトロラク、およびそのエステル誘導体または塩より選ばれる少なくとも一種である非ステロイド消炎鎮痛薬、
- (b) ロジンエステル誘導体および1-メントールを併用してなる溶解剤、
- (c) ベースポリマーとしてスチレン-イソプレンースチレンブロック共重合体、
- (d) 軟化剤、
- (e) ポリエステル布よりなる支持体、

を必須成分とする消炎鎮痛貼付剤にある。

本発明に用いられる支持体は、非ステロイド消炎鎮痛薬の放出に影響を与えないポリエステル布が選ばれる。そのなかでもPET（ポリエチレンテレフタレート）、またはPBT（ポリブチレンテレフタレート）よりなる布であることが好ましい。非ステロイド消炎鎮痛薬の放出性を良好にするためには、支持体と非ステロイド消炎鎮痛薬との相互作用がないこと、すなわち薬物吸着がないことが必須条件であり、本発明者らは種々の組成の支持体について検討した結果、支持体のポリマー組成はPETまたはPBTが最適であるを見い出したのである。PETまたはPBTよりなる支持体を用いることによって、支持体への薬物吸着がなく、良好な放出性を示すことができる。

本発明の消炎鎮痛貼付剤は、屈曲部にも貼付できるよう縦および横方向の50%伸長時応力の平均値が、0.3kg/cm以下の伸縮性を付与させており、このことは簡便な使用性を可能にしただけにとどまらず、皮膚の動きに追随することにより貼付時の摩擦、圧迫を減少させ副作用（皮膚かぶれ）をも低減できるものである。

本発明において、特に特徴とするところは、当業者において粘着付与樹脂として把握されているロジンエステル誘導体を1-メントールと特定の割合で配合することにより、驚くべきことに非ステロイド消炎鎮痛薬の溶解剤として働くことを見い出したことにある。さらに非ステロイド消炎鎮痛薬の放出も大幅に向上することを見い出した。ここにおいて、非ステロイド消炎鎮痛薬を良好に溶解し放出させる配合割合としては、非ステロイド消炎鎮痛薬/ロジンエステル誘導体/1-メントールの配合重量比が、1.0/3.0～11.0/1.0～4.0の範囲が好ましく、この範囲において非ステロイド消炎鎮痛薬の良好な溶解性と放出性を示す。

ここでいうロジンエステル誘導体とは、各種ロジンをエステル化し、水添もしくは精製したものであり、エステルの種類によってメチルエステル、グリセリンエステル、ペンタエリスリトールエステル等があり、具体的にはエステルガムA、AA-G、H、HP（商品名、荒川化学（株）製）、ハリエスターL、S、P（商品名、播磨化成（株）製）、スーパーESTER A-75（商品名、荒川化学（株）製）、KE-311（商品名、荒川化学（株）製）、ハーコリンD（商品名、ハーキュリーズ（株）製）、フォーラル85、105（商品名、ハーキュリーズ（株）製）等である。

次に、本発明のベースポリマーとしては、皮膚安全性、薬物放出性、皮膚への付着性等を考慮して公知のものより適時選択できるが、非ステロイド消炎鎮痛薬の放出特性を考慮すると、特に極性の低いスチレン-イソプレンースチレンブロック共重合体が好ましい。具体的にはカリフレックスTR-1107、TR-1111、TR-1112、TR-1117（商品名、シェル化学（株）製）、ソルプレン428（商品名、フィリップペトロリアル（株）製）等であ

る。また、本発明では、上述のようにベースポリマーとしてスチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体を用いるものであるが、他のポリマー、例えばポリイソブチレン等と併用して用いてもよい。

軟化剤はベースポリマーであるスチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体を可塑化、軟化させ、皮膚への適度な付着性を維持させるものである。この軟化剤としては、アーモンド油、オリーブ油、ツバキ油、パーソック油、ラッカセイ油、オレフィン酸、流動パラフィン等が使用される。その配合比はスチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体 100重量部に対して 150~350重量部が好ましい。

非ステロイド消炎鎮痛薬の配合量は特に限定はないが、治療に寄与する有効量の放出、利用率の点より 100~430  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  が好ましい。

そして、これらの非ステロイド消炎鎮痛薬、ロジンエステル誘導体、1-メントール、スチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体および軟化剤の総量中の各成分の好ましい配合割合は、次の通りである。

非ステロイド消炎鎮痛薬	0.5~10.0重量%
ロジンエステル誘導体	5.0~70.0重量%
1-メントール	0.5~15.0重量%
スチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体	5.0~40.0重量%
軟化剤	10.0~75.0重量%

また、本発明の消炎鎮痛貼付剤において、従来公知の無機充填剤、酸化防止剤、紫外線吸収剤、抗ヒスタミン剤、抗菌剤、香料等を必要に応じて配合することは、何ら制約を受けないことはもちろんである。

本発明の消炎鎮痛貼付剤は、従来の製造法によって容易に製造できるものであり、例えば、ニーダー、ミキサ等の混合機を用い、120~160°Cでスチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体と軟化剤およびロジンエステル誘導体を加熱混合し、次いで非ステロイド消炎鎮痛薬と1-メントールを添加混合し、直接ポリエステル織布もしくは不織布に展延するか、あるいは一旦、離型処理の施された紙、もしくはフィルムに展延した後、所望の支持体を覆い、圧着転写させてよい。

以上のようにして得られた本発明の消炎鎮痛貼付剤は、後述の実施例、試験例でも述べる如く、

- ① 経皮吸収性の向上、
- ② 物放出性の向上、
- ③ 繰り返し貼付における皮膚かぶれ等副作用の低減、
- ④ 治療の場において簡便な使用性（屈曲部等への付着性を可能にした伸縮性の付与）、

を併せ持った、まさに理想的な消炎鎮痛貼付剤となり、産業上非常に有用である。

#### [図面の簡単な説明]

図1はヘアレスマウス皮膚透過試験結果を示すグラフである。

#### [発明を実施するための最良形態]

以下、実施例、試験例等を挙げて本発明をより詳細に説明する。なお、実施例、比較例、参考例中、部とあるのはすべて重量部を意味する。

#### 実施例 1

スチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体 (商品名: カリフレックスTR-1107)	25.0部
流動パラフィン	68.0部
ロジンエステル誘導体 (商品名: エステルガムAA-G)	5.0部
1-メントール	1.5部

ケトプロフェン 0.5部

この処方で上記の製造法に従い貼付剤を作成した。すなわち、混合機としてニーダーを用い、120~160°Cでスチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体と軟化剤およびロジンエステル誘導体を加熱混合し、次いで非ステロイド消炎鎮痛薬（ケトプロフェン）と1-メントールを添加混合し、直接ポリエステル布（PET）に展延し、所望の大きさに切断した。

#### 実施例 2

スチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体 (商品名: カリフレックスTR-1107)	20.0部
流動パラフィン	43.5部
ブチルヒドロキシトルエン	2.0部
ロジンエステル誘導体 (商品名: KE-311)	28.5部
1-メントール	3.0部

ケトプロフェン 3.0部

この処方で上記の実施例1の製造法に準じて貼付剤を作成した。

#### 実施例 3

スチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体 (商品名: カリフレックスTR-1107)	21.0部
流動パラフィン	63.0部
ブチルヒドロキシトルエン	2.0部
ロジンエステル誘導体 (商品名: KE-311)	8.0部
1-メントール	4.0部

ケトプロフェン 2.0部

この処方で上記の実施例1の製造法に準じて貼付剤を作成した。

#### 実施例 4

スチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体 (商品名: カリフレックスTR-1111)	30.0部
流動パラフィン	57.0部
ブチルヒドロキシトルエン	2.0部
ロジンエステル誘導体 (商品名: エステルガムH)	7.0部
1-メントール	3.0部

ケトプロフェン 1.0部

この処方で上記の実施例 1 の製造法に準じて貼付剤を作成した。

## 実施例 5

スチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体 (商品名: カリフレックスTR-1111)	15.0部
ポリイソブチレン (エクソン化学(株) 製)	5.0部
流動パラフィン	23.0部
ブチルヒドロキシトルエン	2.0部
ロジンエステル誘導体 (商品名: エステルガムH)	40.0部
1-メントール	10.0部
ケトプロフェン	5.0部

この処方で上記の実施例 1 の製造法に準じて貼付剤を作成した。

## 実施例 6

スチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体 (商品名: カリフレックスTR-1111)	18.0部
流動パラフィン	54.5部
ブチルヒドロキシトルエン	2.0部
ロジンエステル誘導体 (商品名: フォーラル 105)	16.5部
1-メントール	6.0部
ケトプロフェンエチレンエステル	3.0部

この処方で上記の実施例 1 の製造法に準じて貼付剤を作成した。

## 実施例 7

スチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体 (商品名: ソルプレン 418)	28.0部
ポリブテン	5.0部
流動パラフィン	57.7部
ブチルヒドロキシトルエン	2.0部
ロジンエステル誘導体 (商品名: KE-311)	5.0部
1-メントール	1.8部
フルルビプロフェン	0.5部

この処方で上記の実施例 1 の製造法に準じて貼付剤を作成した。

## 実施例 8

スチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体 (商品名: カリフレックスTR-1107)	21.0部
流動パラフィン	66.8部
ブチルヒドロキシトルエン	2.0部
ロジンエステル誘導体 (商品名: KE-311)	8.0部
1-メントール	1.2部
フルルビプロフェン	1.0部

この処方で上記の実施例 1 の製造法に準じて貼付剤を作成した。

## 実施例 9

スチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体	50
-------------------------	----

(商品名: カリフレックスTR-1107) 11.0部

スチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体

(商品名: カリフレックスTR-1111) 11.0部

流動パラフィン 44.0部

ブチルヒドロキシトルエン 2.0部

ロジンエステル誘導体 20.0部

(商品名: エステルガムAA-G)

1-メントール 7.0部

フルルビプロフェン 5.0部

10 この処方で上記の実施例 1 の製造法に準じて貼付剤を作成した。

## 実施例10

スチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体

(商品名: カリフレックスTR-1107) 30.0部

流動パラフィン 56.0部

ブチルヒドロキシトルエン 2.0部

ロジンエステル誘導体 8.0部

(商品名: KE-311)

1-メントール 3.0部

ロキソプロフェン 1.0部

20 この処方で上記の実施例 1 の製造法に準じて貼付剤を作成した。

## 実施例11

スチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体

(商品名: カリフレックスTR-1111) 12.0部

流動パラフィン 26.0部

ブチルヒドロキシトルエン 2.0部

ロジンエステル誘導体 40.0部

(商品名: エステルガムH)

30 1-メントール 12.0部

ロキソプロフェン 8.0部

この処方で上記の実施例 1 の製造法に準じて貼付剤を作成した。

## 実施例12

スチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体

(商品名: カリフレックスTR-1112) 21.0部

流動パラフィン 50.0部

ブチルヒドロキシトルエン 2.0部

ロジンエステル誘導体 20.5部

(商品名: エステルガムH)

1-メントール 3.5部

ロキソプロフェン 3.0部

この処方で上記の実施例 1 の製造法に準じて貼付剤を作成した。

## 実施例13

スチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体

(商品名: カリフレックスTR-1111) 5.0部

流動パラフィン 11.0部

ブチルヒドロキシトルエン 2.0部

ロジンエステル誘導体 65.0部

(商品名:KE-311)	
1 メントール	10.0部
ロキソプロフェン	7.0部
この処方で上記の実施例1の製造法に準じて貼付剤を作成した。	
実施例14	
スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体	
(商品名:カリフレックスTR-1107)	20.0部
流動パラフィン	45.0部
ブチルヒドロキシトルエン	2.0部
ロジンエステル誘導体	21.0部
(商品名:エステルガムH)	
1 メントール	9.0部
ロキソプロフェンナトリウム	3.0部
この処方で上記の実施例1の製造法に準じて貼付剤を作成した。	
実施例15	
スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体	
(商品名:カリフレックスTR-1107)	22.0部
ポリイソブチレン(エクソン化学(株)製)	5.0部
流動パラフィン	52.0部
ブチルヒドロキシトルエン	2.0部
ロジンエステル誘導体	10.0部
(商品名:ハーコリンD)	
1 メントール	7.0部
ロキソプロフェン	2.0部
この処方で上記の実施例1の製造法に準じて貼付剤を作成した。	
実施例16	
スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体	
(商品名:カリフレックスTR-1107)	20.0部
流動パラフィン	38.0部
ブチルヒドロキシトルエン	2.0部
ロジンエステル誘導体	28.0部
(商品名:KE-311)	
1 メントール	8.0部
ケトロラク	4.0部
この処方で上記の実施例1の製造法に準じて貼付剤を作成した。	
実施例17	
スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体	
(商品名:カリフレックスTR-1107)	28.0部
流動パラフィン	57.5部
ブチルヒドロキシトルエン	2.0部
ロジンエステル誘導体	9.0部
(商品名:エステルガムH)	
1 メントール	2.5部
ケトロラク	1.0部
この処方で上記の実施例1の製造法に準じて貼付剤を作成した。	

## 実施例18

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体	
(商品名:カリフレックスTR-1112)	21.0部
流動パラフィン	59.0部
ブチルヒドロキシトルエン	2.0部
ロジンエステル誘導体	10.0部

(商品名:エステルガムH)	
1 メントール	6.0部
ケトロラクトロメタミン	2.0部

10 この処方で上記の実施例1の製造法に準じて貼付剤を作成した。	
----------------------------------	--

## 実施例19

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体	
(商品名:カリフレックスTR-1111)	33.0部
流動パラフィン	58.0部
ブチルヒドロキシトルエン	2.0部
ロジンエステル誘導体	5.0部

(商品名:フォーラル 105)	
1 メントール	1.5部
ケトロラク	0.5部

この処方で上記の実施例1の製造法に準じて貼付剤を作成した。	
-------------------------------	--

## 実施例20

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体	
(商品名:カリフレックスTR-1111)	20.0部
ポリイソブチレン(エクソン化学(株)製)	5.0部
流動パラフィン	58.0部
ブチルヒドロキシトルエン	2.0部
ロジンエステル誘導体	10.0部

(商品名:KE-311)	
1 メントール	3.0部
ケトプロフェン	2.0部

この処方で上記の実施例1の製造法に準じて貼付剤を作成した。	
-------------------------------	--

## 実施例21

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体	
(商品名:カリフレックスTR-1111)	15.0部
ポリイソブチレン(エクソン化学(株)製)	14.0部
流動パラフィン	36.0部
ブチルヒドロキシトルエン	2.0部

ロジンエステル誘導体	
(商品名:KE-311)	
1 メントール	5.0部

ケトプロフェン	
この処方で上記の実施例1の製造法に準じて貼付剤を作成した。	

## 実施例22

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体	
(商品名:カリフレックスTR-1111)	22.0部
ポリイソブチレン(エクソン化学(株)製)	8.0部

11

流動パラフィン	50.0部
ブチルヒドロキシトルエン	1.0部
ロジンエステル誘導体 (商品名:KE-311)	14.0部

この処方で上記の実施例1の製造法に準じて貼付剤を作成した。

## 実施例23

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体 (商品名:カリフレックスTR-1111)	15.0部
ポリイソブチレン(エクソン化学(株)製)	12.0部
流動パラフィン	25.0部
ブチルヒドロキシトルエン	2.0部
ロジンエステル誘導体 (商品名:KE-311)	38.0部

この処方で上記の実施例1の製造法に準じて貼付剤を作成した。

## 比較例1

ロジンエステル誘導体(エステルガムH)を配合しない以外は、実施例4と全く同様の配合および製造法で貼付剤を製造した。

## 比較例2

I-メントールを配合しない以外は、実施例4と全く同様の配合および製造法で貼付剤を製造した。

## 比較例3

ロジンエステル誘導体(KE-311)を配合しない以外は、実施例8と全く同様の配合および製造法で貼付剤を製造した。

## 比較例4

I-メントールを配合しない以外は、実施例8と全く同様の配合および製造法で貼付剤を製造した。

## 比較例5

ロジンエステル誘導体(KE-311)を配合しない以外は、実施例10と全く同様の配合および製造法で貼付剤を製造した。

## 比較例6

I-メントールを配合しない以外は、実施例10と全く同様の配合および製造法で貼付剤を製造した。

## 比較例7

ロジンエステル誘導体(エステルガムH)を配合しない以外は、実施例17と全く同様の配合および製造法で貼付剤を製造した。

## 比較例8

I-メントールを配合しない以外は、実施例17と全く同様の配合および製造法で貼付剤を製造した。

## 比較例9

支持体をポリエステル布(PET布)からポリウレタン

50

12

布に変えた以外は、実施例4と全く同様の配合および製造法で貼付剤を製造した。

## 比較例10

支持体をポリエステル布(PET布)からポリウレタン布に変えた以外は、実施例8と全く同様の配合および製造法で貼付剤を製造した。

## 比較例11

支持体をポリエステル布(PET布)からポリウレタン布に変えた以外は、実施例10と全く同様の配合および製造法で貼付剤を製造した。

## 比較例12

支持体をポリエステル布(PET布)からポリウレタン布に変えた以外は、実施例17と全く同様の配合および製造法で貼付剤を製造した。

## 比較例13

支持体をポリエステル布(PET布)からPVCフィルムに変えた以外は、実施例4と全く同様の配合および製造法で貼付剤を製造した。

## 比較例14

支持体をポリエステル布(PET布)からPVCフィルムに変えた以外は、実施例8と全く同様の配合および製造法で貼付剤を製造した。

## 比較例15

支持体をポリエステル布(PET布)からPVCフィルムに変えた以外は、実施例10と全く同様の配合および製造法で貼付剤を製造した。

## 比較例16

支持体をポリエステル布(PET布)からPVCフィルムに変えた以外は、実施例17と全く同様の配合および製造法で貼付剤を製造した。

## 参考例1

アクリル系粘着剤ニッセツPE-300(商品名、日本カーバイド工業(株)製)固形分96部に対しケトプロフェン4部を添加混合し、離型処理の施されたポリエステルフィルムに展延後、ポリエステル布を覆い圧着転写し、所望の大きさに切断し貼付剤を製造した。

## 参考例2

ケトプロフェンをフルルビプロフェンに変えた以外は、参考例1と全く同様の配合および製造法で貼付剤を製造した。

## 参考例3

ケトプロフェンをロキソプロフェンに変えた以外は、参考例1と全く同様の配合および製造法で貼付剤を製造した。

## 参考例4

ケトプロフェンをケトロラクに変えた以外は、参考例1と全く同様の配合および製造法で貼付剤を製造した。

## 試験例1(溶解安定性試験)

実施例4、8、10、17および比較例1～8を用い、5℃、1ヶ月保存の安定性試験を行った。その結果を表1

に示す。

表 1

例	5°C、1ヶ月	状態
実施例4	◎	異常なし
実施例8	◎	異常なし
実施例10	◎	異常なし
実施例17	◎	異常なし
比較例1	×	結晶化
比較例2	×	結晶化
比較例3	×	結晶化
比較例4	×	結晶化
比較例5	×	結晶化
比較例6	×	結晶化
比較例7	×	結晶化
比較例8	×	結晶化

## 試験例2(薬物放出試験1)

実施例4、8、10、17および比較例1～8を用い水中への薬物の放出試験を行い、貼付剤中からの薬物放出率を求めた。その結果を表2に示す。

表 2

例	4時間後の薬物放出率(%)
実施例4	53.10±2.89
実施例8	46.77±3.14
実施例10	48.82±2.55
実施例17	40.92±3.66
比較例1	21.60±1.07
比較例2	27.72±2.32
比較例3	24.13±1.98
比較例4	26.95±1.91
比較例5	19.97±1.84
比較例6	25.98±2.83
比較例7	20.12±2.80
比較例8	19.92±2.66

表1～2の結果から明らかな如く、本発明ではロジンエステル誘導体および1-メントールの併用による配合が必須であることが判明した。

## 試験例3(薬物放出試験2)

比較例9～12を用い、試験例2と同様の水中への薬物の放出試験を行い、貼付剤中からの薬物放出率を求めた。その結果を表3に示す。また、比較のため、試験例

2で得られた実施例4、8、10、17の結果も併せて表3に示す。

表 3

例	4時間後の薬物放出率(%)
実施例4	53.10±2.89
実施例8	46.77±3.14
実施例10	48.82±2.55
実施例17	40.92±3.66
比較例9	15.21±2.00
比較例10	13.19±0.98
比較例11	13.57±1.69
比較例12	19.26±2.94

表3の結果から明らかな如く、支持体にポリスチル布(PET布)を用いた場合は、明らかに薬物放出性に優れることが判明した。なお、ポリエステル布としてPBT布を用いた場合も同様な結果であった。

## 試験例4(ヘアレスマウス皮膚透過試験)

実施例4、8、10、17および参考例1～4を用い、ヘアレスマウス皮膚透過試験を行った。その結果を図1に示す。

図1に示されるように、実施例4、8、10、17は参考例1～4との比較において、明らかに薬物放出率、利用率(皮膚透過率)に優れることが判明した。

## 試験例5(貼付試験)

実施例4および比較例13を用い、30名の健康男子の肘30～8時間貼付した。その結果を表4に示す。

表 4

例	付着性	フィット感
実施例4	◎	◎
比較例13	×	×

◎：良好 ×：不良

なお、実施例8、10、17および比較例14～16についても同様の試験を行った。その結果、実施例8、10、17は40実施例4とほぼ同様の結果が得られ、比較例14～16は比較例13とほぼ同様の結果が得られた。

## 試験例6(皮膚安全性試験)

実施例2、4、比較例10、参考例1および日局絆創膏を用いて、30名の健康成人男子の上背部に1日8時間貼付し、これを7日間続けた。その結果を表5に示す。なお、判定基準は下記の通りである。

±：微弱な発赤

+：明瞭な発赤

++：重篤なかぶれ

表 5

15

5

例	判定(人)			陽性率(%)	
	+	+	±	+以上	
実施例 2	0	0	1	0	3.3
実施例 4	0	0	2	0	6.7
比較例10	0	2	3	6.7	16.7
参考例 1	1	3	6	13.3	33.3
日局紺創膏	2	4	6	20.0	40.0

16

\* 痛貼付剤は簡便な使用性に優れ、かつ非常に安全な貼付剤である。

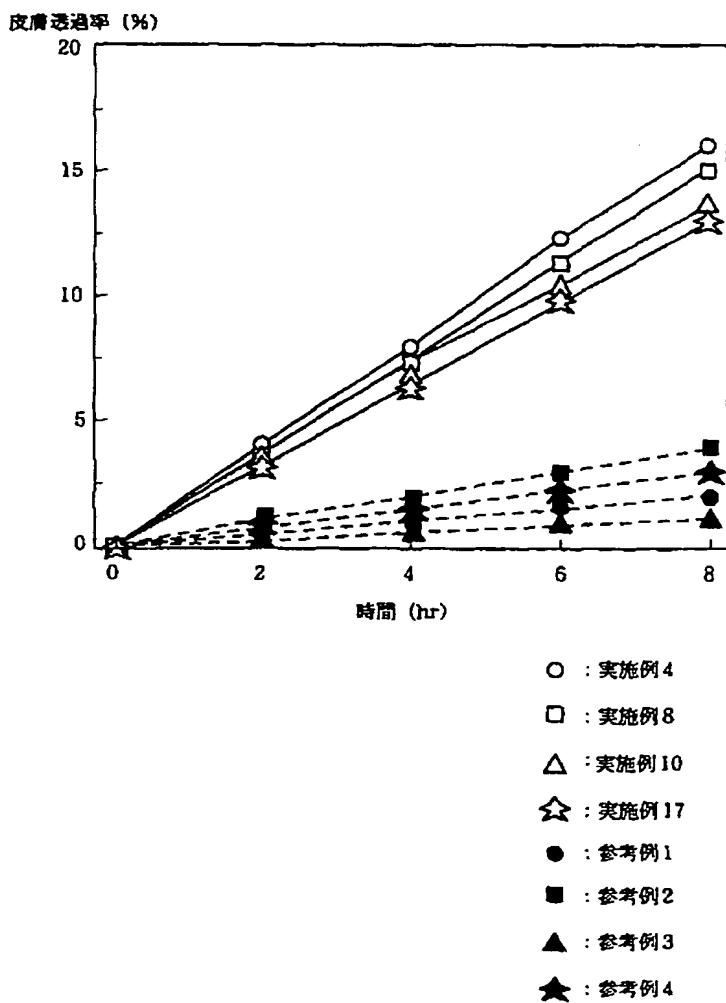
[産業上の利用性]

以上説明したように、本発明では、非ステロイド消炎鎮痛薬の溶解性および放出性を向上させたことにより、高い薬効発現性が可能となり、さらに著しく皮膚かぶれも低減させ、簡便な使用性を併せ持った消炎鎮痛貼付剤となり、産業上非常に有用である。

10

表 4～5 の結果から明らかのように、本発明の消炎鎮\*

【第1図】



フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>6</sup>	識別記号	F I	
A 6 1 K	47/32	A 6 1 K	47/32
	47/44		47/44
			N
			B
			N

(56) 参考文献      特開 昭60-155111 (J P, A)  
特開 昭55-133310 (J P, A)  
特公 昭60-34922 (J P, B 2)